

Kaplan-Meier y la prueba de *log-rank* para evaluar diferencias en el tiempo de desarrollo de metástasis.

Resultados: El porcentaje de metilación de *PCDHGC3* en los 50 ACC fue estadísticamente más alto que en los 12 AD: $2,7 \pm 2,5$ vs. $0,92 \pm 0,13\%$, $p = 0,014$, área bajo la curva (AUC): 0,912 (IC95% 0,837-0,986, $p < 0,001$). Para un índice de Youden de 0,88 el porcentaje de metilación $> 1,10\%$ mostró un AUC: 0,94 (IC95% 0,883-0,997, $p < 0,001$), con una sensibilidad: 88%, especificidad: 100%, valor predictivo positivo: 100% y valor predictivo negativo: 66,7% para diferenciar ACC de AD, además mostró correlación positiva con el tamaño de ACC ($r: 0,40$, $p = 0,005$), pero no con el índice de Weiss, Ki-67 ni la edad. El porcentaje de metilación de los ACC con estadio ENSAT IV fue mayor comparado con los estadios ENSAT I-III: $4,1 \pm 4,1$ vs. $2,1 \pm 1,3\%$, $p = 0,021$. El tiempo hasta el desarrollo de metástasis en los estadios ENSAT I-III fue menor en los pacientes con metilación $> 1,10\%$: $13 \pm 2,2$ vs. $31 \pm 10,4$ meses, $p = 0,034$.

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere que la hipermetilación de *PCDHGC3* podría ser un biomarcador diagnóstico útil para diferenciar ACC de AD, y también un biomarcador pronóstico al identificar pacientes con mayor agresividad de la enfermedad.

Financiación: beca FSEEN-HRA 2021.

TIROIDES

10. ALTERACIÓN EN LOS COMPONENTES DE MAQUINARIAS DE REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL ARN EN CÁNCER DE TIROIDES Y SU ASOCIACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TUMOR

A. Martínez Vara¹, I. di Caro², F. Porcel-Pastrana³, A. Sarmento-Cabral³, R. Sánchez-Sánchez⁴, A. Romero-Lluch⁵, P. Santisteban⁶, M.A. Gálvez-Moreno⁷, R.M. Luque³ y A.J. Martínez-Fuentes³

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.

²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ³Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Hospital Reina Sofía de Córdoba. ⁴Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Hospital Reina Sofía, Córdoba. ⁵CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Madrid, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Hospital Reina Sofía, Córdoba. ⁶Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ⁷Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad Autónoma de Madrid (CSIC-UAM), y Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁸Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Reina Sofía, Córdoba.

Las maquinarias celulares que regulan el metabolismo del ARN están alteradas en diferentes cánceres endocrinos, originando eventos oncogénicos asociados con la progresión tumoral y/o la agresividad. En el cáncer de tiroides (CaT) se desconoce si este fenómeno también ocurre y por ello, hemos investigado: 1) La posible alteración en la expresión de los componentes de las maquinarias que controlan el metabolismo del ARN [*splicing*, complejo ARN exosoma, Non-sense Mediated Decay (NMD)] en muestras de cáncer papilar (CPT)

y medular (CMT) de tiroides; y 2) La relación de su desregulación con parámetros clínicos relevantes. Nuestros resultados muestran una clara desregulación de diferentes componentes de estas maquinarias en muestras CPT y CMT, lo que se correlacionó con parámetros clínicos relevantes. Por ello, realizamos ensayos *in vitro* funcionales (proliferación, migración, número de tumorosferas y colonias) así como mecanísticos sobre líneas celulares de CaT (TPC1 y CAL62) y pudimos comprobar que la modulación de la expresión y/o actividad de algunos componentes del *splicing*, ARN exosoma y NMD disminuyeron significativamente las características de agresividad celular. Como ejemplo, el bloqueo farmacológico del factor de *splicing* SF3B1 con pladienolide B, así como a su silenciamiento génico mediante un siRNA específico, disminuyeron significativamente los parámetros de agresividad tumoral en las líneas celulares. En conjunto, estos datos evidencian una drástica desregulación de los componentes de las maquinarias que regulan la expresión génica y metabolismo de ARN en CPT y CMT. Además, demuestran el papel crítico de SF3B1 y consecuentemente de la maquinaria de *splicing* en el CT. Más aún, la inhibición farmacológica y/o genética del factor SF3B1 podría representar una novedosa estrategia terapéutica de interés para explorar en ensayos controlados y aleatorizados que mejorarían la progresión clínica de los pacientes con CT más agresivos.

Financiación: GETNE G211.

11. EMBOLIZACIÓN SELECTIVA DE ARTERIAS TIROIDEAS, INTRODUCCIÓN COMO NUEVO TRATAMIENTO DEL BOCIO COMPRESIVO EN PACIENTES DE ALTO RIESGO QUIRÚRGICO

K.M. Mariaca Riveros¹, F. Vázquez San Miguel¹, J. Sampere Moragues², D.I. Tovar Felice², A. Oliva Ortiz² y J.L. Reverter Calatayud¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital e Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona. ²Servicio de Radiodiagnóstico, Área de Radiología Vascular e Intervencionista y Neurorradiología Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción: El bocio endotorácico (BET) presenta riesgo de compresión de la tráquea, esófago y grandes vasos. El tratamiento de primera línea es quirúrgico y en función del tamaño y la afectación de estructuras mediastínicas puede requerir la realización de esternotomía, lo que aumenta significativamente la morbimortalidad. En pacientes de edad avanzada o comorbilidades graves asociadas, la cirugía puede estar contraindicada por el elevado riesgo quirúrgico. Por este motivo la embolización selectiva de arterias tiroideas (ESAT) se presenta como una alternativa segura y eficaz.

Métodos: Desde 2022, 11 pacientes (81% mujeres), 80 ± 7 años con BET sintomáticos no candidatos a cirugía por alto riesgo quirúrgico se sometieron a ESAT. El 54,5% presentaba disfagia, el 27,3% disnea y el 18,2% ambas. Un 36,4% presentaba hipertiroidismo. Un 36,4% presentaba desviación del paquete vascular, esófago y tráquea; y un 63,6% estenosis traqueal.

Resultados: Se embolizaron las arterias del tiroides que vascularizaban la parte intratorácica que comprimía las estructuras mediastínicas, seleccionadas en función de los hallazgos en el angioTC durante la arteriografía. Tras un seguimiento de $5,6 \pm 4,4$ meses se evidenció una disminución del volumen del lóbulo derecho ($77,2 \pm 52$ ml a 26 ± 22 ml) y del lóbulo izquierdo ($111,5 \pm 134$ ml a $92,3 \pm 130$ ml). Todos los pacientes refirieron mejoría clínica, presentando incremento ponderal de $2,4 \pm 3,5$ kg. La complicación más frecuente fue el hipertiroidismo transitorio (81%) con concentraciones de T4L de $2,7 \pm 1,2$ ug/dl y una duración de 52 ± 38 días. De los pacientes con hipertiroidismo previo, solo uno se mantuvo en tirotoxicosis y ninguno desarrolló hipotiroidismo. Se registró una complicación

mayor asociada al procedimiento, un accidente isquémico transitorio con recuperación *ad integrum*.

Conclusiones: La ESAT en BET es un tratamiento efectivo y seguro en pacientes no candidatos a cirugía, siendo un procedimiento mínimamente invasivo y de rápida recuperación.

12. STUDYING RESISTANCE TO LENVATINIB USING SINGLE CELL RNA SEQUENCING IN THYROID CANCER

H. Rodríguez Lloveras, J. Marcos Ruiz, E. del Fresno Ventura, A. Pérez Hita and M. Jordà Ramos

Institut de Recerca Germans Trias i Pujol, Badalona.

Some patients with differentiated thyroid cancer (DTC) are refractory to the standard therapy with radioiodine (RAI-R) and show decreased survival. This leads to disease progression, and the only approved treatment are multikinase inhibitors, lenvatinib being the most widely used. However, patients eventually develop resistance. We aim to study the mechanisms of resistance to lenvatinib to identify biomarkers of response and potential therapeutic targets. We used the TPC-1 cell line to establish a model resistant to lenvatinib by treating the cells with gradually increasing doses. We analysed the transcriptome by single-cell RNA-seq (scRNA-seq) for two controls (parental TPC-1 and TPC-1 treated with DMSO) and two time points along the process of generation of resistant cells (TPC-1 LR5 and TPC-1 LR8,6 cultured with 5 μ M and 8,6 μ M lenvatinib, respectively). ScRNA-seq data was obtained using 10x Genomics and CellRanger and analysed using Seurat. Results showed that controls and resistant cells clustered separately, indicating that lenvatinib significantly affects the transcriptome. We found no differences between controls, while resistant cells were divided into different clusters. We identified 220 and 551 overexpressed genes ($\log_{2}FC > 1$, $adj\ p < 0,05$) in TPC-1 LR5 and TPC-1 LR8,6 cells when compared to control cells, respectively, with 74 common genes. The gene ontology analysis showed that overexpressed genes in TPC-1 LR5 were associated with cell adhesion and migration, while overexpressed genes in TPC-1 LR8,6 cells were associated with different metabolic pathways. Results were also validated by bulk RNA-seq and RT-qPCR. Based on these data and publicly available datasets, we selected some candidate genes to further study their role in lenvatinib resistance *in vitro*. In conclusion, we have identified candidate genes involved in lenvatinib resistance with potential as response biomarkers and/or therapeutic targets in RAI-R DTC patients.

13. ESTUDIO DE RECEPTORES DE SOMATOSTATINA EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES CON RASTREO CON YODO NEGATIVO Y TIROGLOBULINA SÉRICA ELEVADA

M. Proaño Fierro¹, V. Pubul Núñez², J.M. Nogueiras Alonso³ y P. Sánchez Sobrino¹

¹Endocrinología y Nutrición, Centro Hospitalario Universitario de Pontevedra. ²Departamento de Medicina Nuclear, Hospital Clínico, Medicina Nuclear, Área Sanitaria de Santiago. ³Medicina Nuclear, Hospital Meixoeiro, Vigo.

Introducción: El cáncer diferenciado de tiroides es el más común, con buen pronóstico y un porcentaje de supervivencia alta, sin embargo, existe un pequeño grupo que es más agresivo y por tanto disminuye su supervivencia.

Objetivos: Valorar la utilidad que tienen las imágenes de receptores de somatostatina para detección de recidiva y metástasis en el cáncer diferenciado de tiroides con rastreo de yodo negativo

asociado a valores de tiroglobulina estimulada elevados, con el fin de reestadificar la enfermedad.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional de pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides que posterior a la tiroidectomía total fueron tratados con yodoterapia y presentaron aumento progresivo de tiroglobulina y rastreo con yodo negativo, además estudio con [18F]fludeoxiglucosa que fueron en su mayoría negativos y se realizó estudio de PET/TC Ga- DOTATOC o SPECT de receptores de somatostatina en búsqueda de nuevas lesiones.

Resultados: N: 10 pacientes; con variantes histológicas; 3 papilares (2 subtipo clásico y 1 subtipo células altas), 3 de tipo oncocítico y 4 foliculares; con predominio del estadio tumoral: localmente avanzado estadio III-estadio IV; el estudio con [18F]fludeoxiglucosa 7/10 negativos y el estudio de receptores de somatostatina: 8 con [68Ga]Ga-DOTA-TOC (6/8) positivo y 2 SPECT receptores de somatostatina (2/2) positivos; la tasa de positividad para receptores de somatostatina fue mayor para carcinoma oncocítico (3/3) y células altas (1/1) que en los tumores papilares clásico (1/2) y foliculares (3/4); la relación entre la concentraciones de tiroglobulina y la positividad del estudio no fue significativa.

Conclusiones: Un 80% de los pacientes presentaron positividad para receptores de somatostatina, por tanto, se podría considerar realizar un estudio de receptores de somatostatina en caso de presentar tiroglobulina elevada y creciente asociada a radioyodo y [18F]fludeoxiglucosa negativos.

14. CÁNCER DE TIROIDES EN GIRONA: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE INCIDENCIA POBLACIONAL Y DE TENDENCIA TEMPORAL (1994-2020)

M. Ayala-Conte¹, A. Sanvisens², J. Trallero², M. Vidal², M. Puigdemont², M. Verdaguera², J. Rubió-Casadevall³, N. Basté⁴, R. Marcos-Gragera² y F. Biarnés¹

¹Endocrinología y Nutrición, Hospital Josep Trueta, Girona.

²Unidad de Epidemiología y Registro de Cáncer Girona, Institut Català d'Oncologia, Pla Director d'Oncologia, IDIBGI, Girona.

³Oncología Médica, Institut Català d'Oncologia, IDIBGI, Hospital Josep Trueta, Girona. ⁴Oncología Médica, Hospital Clínic, Barcelona.

Objetivos: Describir y analizar las tendencias de incidencia del cáncer de tiroides (T) en Girona durante el periodo 1994-2020 por edad, sexo, tipo histológico y estadio.

Métodos: estudio transversal poblacional. Los datos se obtuvieron del Registro de Cáncer de Girona entre 1994 y 2020. Los casos se agruparon en subtipos histológicos. Se han calculado tasas ajustadas por edad (TAE) por 100.000 habitantes-año y porcentaje anual de cambio (PAC), según las diferentes variables de interés. Posteriormente, se han analizado los pacientes controlados en el Hospital Trueta de Girona.

Resultados: Durante el periodo de estudio se registraron 1.149 casos diagnosticados de CT en la provincia de Girona (76,85% mujeres). La media de edad al diagnóstico fue de 48,7 años (desviación estándar $\pm 15,9$). El carcinoma papilar ha sido el más frecuente (80,4%), seguido del folicular (8%) y el medular (4,8%). Un 74% de los casos se diagnosticaron en estadio I. La TAE global fue de 6,42 por 100.000 habitantes-año (IC95%: 6,05-6,81), siendo 9,78 (IC95%: 9,14-10,46) en mujeres y 3,06 (IC95%: 2,70-3,45) en hombres. La tendencia de incidencia ha aumentado globalmente (PAC 2,23%); específicamente en mujeres (PAC +2,41%), para el tipo papilar (PAC 2,31%) y el estadio I (PAC 2,44%). Se analizaron posteriormente 859 pacientes controlados en consultas externas, comparando el subgrupo mayor de 65 años (n = 81) con el resto (n = 778). Se objetivaron tumores localmente más avanzados y con mayor afectación a distancia (p < 0,01).

Conclusiones: los datos muestran una tendencia creciente en la incidencia de CT en Girona, especialmente en mujeres, atribuido al carcinoma papilar en estadio I, en los últimos 26 años; simulando las tendencias observadas a nivel mundial. En edades avanzadas, se presenta el CT con características de peor pronóstico; lo que sugiere la gran importancia de individualizar en este grupo.

Agradecimientos: a Wali Guan por su trabajo (TFG).

15. TRABAJO DE FIN DE GRADO: ALGORITMO DE APRENDIZAJE PROFUNDO PARA LA SEGMENTACIÓN AUTOMÁTICA DE MÚLTIPLES TEJIDOS EN IMÁGENES DE ECOGRAFÍA TIROIDEA

M. de Diego Peña¹, S. Vegas Viedma², M. del Olmo Reillo², P. Quintana Zapata², E. Mendoza Bielsa³, N. Brox Torrecilla⁴, M.I. García Gómez Muriel⁵, E. Milara Hernando¹, P. Sánchez González⁶ y P. Valderrábano Herrero²

¹Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación, Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid. ²Endocrinología y Nutrición, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ³Radiodiagnóstico, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid. ⁴Endocrinología y Nutrición, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁵Radiodiagnóstico, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁶Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación, Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid, Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción: Los sistemas de diagnóstico asistido por ordenador (DAO) están teniendo un gran impacto en la interpretación de imágenes ecográficas. Sin embargo, la segmentación de imágenes, paso necesario para su desarrollo, demanda mucho tiempo de personal cualificado. Este TFG desarrolla e implementa un algoritmo de aprendizaje profundo para la segmentación automática multiclasa de imágenes y fotogramas de vídeo de ecografía tiroidea.

Métodos: Se utilizaron 1.308 imágenes de 385 pacientes reclutados prospectivamente para el estudio ULISSES entre 2021 y 2023. Expertos en ecografía tiroidea segmentaron manualmente tiroides, nódulos tiroideos, carótida, yugular, tráquea, músculo, dermis y grasa de todas las imágenes del estudio. La cohorte se dividió en 3 conjuntos: entrenamiento, validación y test. Se probó 4 modelos basados en redes neuronales convolucionales, UNet, UNet3+, R2UNet y U2Net. Cada modelo se ajustó para procesar imágenes independientemente en corte transversal y longitudinal por separado y de forma conjunta. Para evaluar cada modelo, se obtuvo el coeficiente Dice del conjunto de imágenes de test, tomando como referencia la segmentación manual. Se desarrolló una aplicación para segmentar vídeos de ecografía tiroidea con el modelo más preciso.

Resultados: El modelo R2UNet obtuvo el mejor rendimiento. Los coeficientes Dice obtenidos para este modelo fueron, en promedio para todas las clases de 80,6% para imágenes en corte transversal, 79,4% para imágenes en corte longitudinal y 79,3% para todo el conjunto de imágenes ($\sigma < 10\%$). En concreto, la concordancia para la segmentación de tiroides y de nódulo tiroideo con respecto a las máscaras de referencia fue de 76,3% y 67,9%, respectivamente.

Conclusiones: La aplicación desarrollada permite realizar segmentaciones automáticas visualmente correctas de imágenes y vídeos de ecografía tiroidea, lo que permitirá acelerar el desarrollo de algoritmos de DAO.

Financiación: PI20/01177, PI23/01626, INNO20008VALD.

16. EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN AGUDA A NANOPLÁSTICOS DE DIFERENTE TAMAÑO EN EL EJE DE HORMONAS TIROIDEAS Y EL COMPORTAMIENTO EN LARVAS DE PEZ CEBRA

M. Ruiz¹, P. Iglesias Hernández², M. Muñoz Palencia³, A.I. Cañas Portilla⁴ y A. de la Vieja²

¹Centro Nacional de Sanidad Ambiental, ISCIII, Madrid. ²Unidad de Tumores Endocrinos, Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. ³Unidad de Toxicología Ambiental, Centro Nacional de Sanidad Ambiental, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. ⁴Centro Nacional de Sanidad Ambiental, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda.

Los plásticos llegan a océanos, suelos y atmósfera debido a que solo se recicla un 10%. En el medio ambiente, estos se degradan produciendo finalmente nanoplasticos (NP), los cuales pueden causar efectos nocivos en organismos acuáticos y terrestres, incluyendo al ser humano. Los NP pueden ser incorporados a través de la alimentación, inhalación, contacto dérmico o vía parenteral, existiendo una creciente preocupación respecto a su impacto en la salud ambiental y humana. El embrión de pez cebra (ZFE) es un modelo ideal para investigar esto debido a su alta homología con los humanos. El objetivo principal del presente trabajo fue determinar el impacto de la exposición aguda a NP de poliestireno (PS) de diferentes tamaños en el sistema endocrino tiroideo del ZFE que ha completado en gran medida su desarrollo. Se utilizaron larvas de 5 días que se expusieron durante 1 h a un gradiente de concentración de PSNP (0-10 mg/L) de 30 y 300 nm. Se examinaron alteraciones en la transcripción de genes relacionados con la tiroides mediante qRT-PCR. Además, se realizaron ensayos conductuales para evaluar los patrones de actividad en respuesta a estímulos visuales y auditivos, y se utilizó microscopía confocal para evaluar la incorporación de NP marcados con fluorescencia. Los resultados muestran que los NP pudieron incorporarse en las larvas de ZF dentro de 1 hora de exposición y alteraron la expresión de diferentes genes relacionados con la tiroides de manera dependiente de la concentración. Además, la exposición aguda a NP afectó la locomoción de las larvas, observándose hipo o hiperactividad dependiendo del tipo de estímulo y la concentración/tamaño de NP. En conclusión, estos hallazgos evidencian un impacto considerable de los NP incluso en exposiciones a corto tiempo y subrayan la urgente necesidad de estudios adicionales sobre los posibles impactos de los NP en la salud humana y la disrupción tiroidea.

17. USO CLÍNICO DE LAS PRUEBAS MOLECULARES EN EL CÁNCER AVANZADO DE TIROIDES: ESTUDIO MULTICÉNTRICO THYROMAD

G. Riesco Eizaguirre¹, M. Sambó², G. Marquina³, G. Guijarro de Armas⁴, V. Alcázar⁵, S. Civantos⁶, A. Macías⁷, C. Familiar Casado⁸, E. Fernández² y J. Aller⁹

¹Endocrinología, Hospital Universitario de Móstoles. ²Endocrinología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ³Oncología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ⁴Endocrinología, Hospital Universitario de Getafe. ⁵Endocrinología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid. ⁶Endocrinología, Hospital Universitario de Fuenlabrada. ⁷Endocrinología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. ⁸Endocrinología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. ⁹Endocrinología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda.

El auge de las terapias sistémicas dirigidas ha puesto de relieve la importancia de las pruebas moleculares en el manejo del paciente con cáncer avanzado de tiroides. Actualmente se dispone de terapias dirigidas aprobadas por la FDA para 4 *drivers* asociados al cáncer avanzado de tiroides: *BRAFV600E*, fusiones/mutaciones en *RET*, fusiones en *NTRK* y fusiones en *ALK*. Este estudio investiga el uso clínico de las pruebas moleculares y su impacto sobre las terapias dirigidas. Estudio retrospectivo multicéntrico de 9 hospitales en el que se incluyeron 148 pacientes con cáncer avanzado de tiroides a los que se realizó al menos una prueba molecular entre 2018 y 2024. El estudio molecular se consideró completo si abarcó al menos los 4 *drivers* mencionados, ya sea utilizando NGS o una aproximación secuencial con pruebas de un solo gen (RT-PCR, IHC, FISH). La base de datos OncoKB se utilizó para categorizar las alteraciones moleculares según sus niveles de accionabilidad. Se realizó NGS en 90 pacientes (61%) y una aproximación secuencial en 58 (39%), siendo el estudio incompleto en el 16%. Se identificaron alteraciones accionables según OncoKB en el 73%, teniendo el 50% una alteración de nivel 1 (existe medicamento aprobado por la FDA). *BRAFV600E* (32%), fusiones o mutaciones en *RET* (9,4%), fusiones de *NTRK* (3,5%), fusiones de *ALK* (1,4%) y *MSI-alto/TMB-alto* (2,7%), comprendieron todas las alteraciones de Nivel 1. Las alteraciones de nivel 3 y 4 (potencialmente accionables) incluyeron mutaciones en *RAS* (8%), alteraciones en *PI3K/AKT/mTOR* (8%) y *BRAF no-V600E* (2,8%). Se empleó terapia dirigida en el 24% de los pacientes (dabrafenib ± trametinib, pralsetinib, alectinib y pembrolizumab) siendo terapia neoadyuvante en el 6% y de rediferenciación en el 8,6%. La mitad de los pacientes tenían al menos una mutación accionable nivel 1. Nuestros hallazgos subrayan la importancia de integrar un estudio molecular completo en el manejo de pacientes con cáncer de tiroides avanzado.

18. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO E INFLUENCIA DE PRESENCIA/AUSENCIA DEL TEJIDO TIROIDEO EN LA DETERMINACIÓN DE TIROGLOBULINA EN LAVADO TRAS PAAF PARA DETECTAR METÁSTASIS GANGLIONAR DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

C. Gallego Díaz¹, P. Puzigaca¹, G. Martínez de Pinillos Gordillo¹, F.J. Campoy Balbontín², I. Garrido Lombardo² y J. Bobillo Lobato³

¹Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de Valme, Sevilla.

²Radiodiagnóstico, Hospital Virgen de Valme, Sevilla. ³Bioquímica Clínica, Hospital Virgen de Valme, Sevilla.

Objetivos: Evaluar el rendimiento de la determinación de tiroglobulina en el lavado de PAAF (TG-FNA) para la detección de metástasis ganglionares de carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) y la influencia de la presencia/ausencia de tejido tiroideo para establecer un punto de corte en los valores de TG en el lavado.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de 213 punciones con TG-FNA en nuestro centro entre 2014 y 2023. Se clasificaron en dos grupos en función de si se habían intervenido quirúrgicamente o no: presencia de tejido tiroideo (102 no intervenidos, 7 hemitiroidectomía) y ausencia de tejido tiroideo (104 tiroidectomía total). En todos se determinó TG y AcTG en lavado tras PAAF. Se calculan los puntos de corte para TG-FNA en ambos grupos. En 136 pacientes se determinó además TG y AcTG en sangre previa a la realización de PAAF (extracción y PAAF realizadas el mismo día) y se determinó la ratio TG-FNA/TG-sangre.

Resultados: En el grupo con ausencia de tejido tiroideo, el punto de corte TG-FNA de 0,57 ng/ml mostró una sensibilidad 96,2% y

especificidad 94,8%. En el grupo con presencia de tejido tiroideo, el punto de corte TG-FNA de 16,6 ng/ml mostró una sensibilidad 93,9% y especificidad 98,6%. La ratio TG-FNA/TG-sangre > 1 mostró una sensibilidad de 94,4% y especificidad del 95,9%. Todos los casos de ganglios que mostraron AcTG elevados en el lavado tras PAAF (> 60 IU/ml) tuvieron metástasis de CDT.

Conclusiones: Nuestros datos son acordes a la recomendación de utilizar diferentes puntos de corte para la interpretación de TG-FNA en función de la presencia o ausencia de tejido tiroideo, siendo el punto de corte superior en los pacientes con tejido tiroideo respecto a los que tienen ausencia de este. Utilizar la ratio TG-FNA/TG-sangre permite mejorar el rendimiento diagnóstico de la técnica en ambas situaciones. La elevación de AcTG en lavado ha mostrado un valor predictivo positivo elevado para el diagnóstico de metástasis ganglionar de CDT.

19. PROTEÓMICA DE EXOSOMAS DE MUESTRAS DE CÁNCER DE TIROIDES PARA LA DETERMINACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES CIRCULANTES

M. Garate Etxeberria¹, L. Rodal Bravo², P. Morales Sánchez², A. Montero Calle³, M. Torres Ruiz⁴, R. Barderas Manchado³ y A. de la Vieja Escolar²

¹Unidad de Tumores Endocrinos, UFIEC. Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. ²Unidad de Tumores Endocrinos, Unidad Funcional de Enfermedades Crónicas, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. ³Unidad de Proteómica Funcional, Unidad Funcional de Enfermedades Crónicas, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. ⁴Unidad de Toxicología Ambiental, Centro Nacional de Sanidad Ambiental, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda.

El cáncer de tiroides es la malignidad endocrina más común y, en los últimos años, se ha observado un incremento considerable en las tasas de incidencia. El carcinoma tiroideo se divide en cuatro subtipos: papilar, folicular, medular y anaplásico. Los carcinomas tiroideos diferenciados, que incluyen los subtipos foliculares (FTC) y papilares (PTC), son los más frecuentes (90%) y con mejor pronóstico, aunque el 30% recurren. Los carcinomas pobremente diferenciados (PDTC) y anaplásicos (ATC) son más agresivos y disponen opciones de tratamiento limitadas. La caracterización molecular del cáncer de tiroides ha tenido un impacto positivo en el diagnóstico y tratamiento. Aunque se han identificado biomarcadores específicos, la identificación de biomoléculas circulantes vinculadas a los diferentes subtipos de carcinoma tiroideo resulta crucial para la predicción pronóstica de los pacientes. Se realizó un análisis proteómico tanto de líneas celulares de cáncer de tiroides como de sus exosomas, abarcando todos los subtipos de cáncer de tiroides. Asimismo, se ejecutó un análisis bioinformático para la detección de los posibles marcadores de cada subtipo de carcinoma tiroideo, y finalmente se validaron por *Western-blot*. Se han identificado varias proteínas con expresión diferencial en las distintas líneas celulares, así como en sus exosomas. Se encontraron 4 proteínas sobreexpresadas y 1 reducida en todos los subtipos de carcinoma tiroideo. Además, se identificaron varias proteínas diferencialmente expresadas exclusivamente en un subtipo de carcinoma tiroideo. Estas proteínas se han asociado con funciones como el metabolismo, la proliferación celular o la metástasis. En conclusión, hemos detectado marcadores diferencialmente expresados en todos los subtipos de cáncer de tiroides. Estos marcadores son prometedores para la estratificación y pronóstico del cáncer de tiroides a través de muestras circulantes de pacientes.

Financiado: MCIN PID2021-125948OB-I00/AEI/10.13039/501100011033.

20. CD74 Y ENFERMEDADES TIROIDEAS AUTOINMUNES: ¿ALIADO O VILLANO?

P. Sacristán Gómez¹, N. Sánchez de la Blanca Carrero¹, A. Serrano Somavilla¹, F.F. Méndez García¹, R. Fernández Contreras¹, J.L. Muñoz de Nova², M. Sampedro Núñez¹, M. Marazuela Azpiroz¹ y R. Martínez Hernández¹

¹Departamento de Endocrinología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. ²Departamento de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción: Las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETAI) son enfermedades órgano-específicas que se clasifican en dos tipos: tiroiditis de Hashimoto (TH) y enfermedad de Graves (EG). Su patogénesis se debe en parte a la pérdida de tolerancia inmune ante los antígenos tiroideos. CD74 es una proteína con múltiples funciones, destacando su rol en la formación del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-II), el cual junto con CD80 y CD86, participa en la presentación antigénica. Por otro lado, junto con CD44 y el ligando MIF, CD74 promueve respuestas de reparación y proliferación. Teniendo en cuenta las funciones de CD74 y el papel que desempeñan las células foliculares tiroideas (CFT) en la patogénesis de las ETAI, planteamos discernir la relación entre ETAI y CD74.

Métodos: Se analizó la expresión de CD74, MIF, CD80 y CD44 en tejido por transcriptómica espacial e inmunofluorescencia (IF). Se realizó un modelo *in vitro* con citoquinas proinflamatorias (IFN- γ y TNF- α) en una línea celular humana de tiroides (NThyOR1 3,1) y se midió la expresión de los marcadores citados arriba mediante IF y Western Blot (WB).

Resultados: Se observó un aumento significativo de la expresión en tejido de CD74 en CFT e infiltrado inmune tanto en pacientes con TH como EG, el cual colocalizaba con CD80 en CFT de pacientes con TH. Sin embargo, en pacientes con EG, CD74 coexpresaba CD44 en las CFT. La expresión de MIF no variaba entre condiciones. En el modelo *in vitro*, IFN- γ y TNF- α aumentaban la expresión de CD74 y CD80.

Conclusiones: Nuestros datos apuntan a un papel dual de CD74 en la autoinmunidad tiroidea: 1) presentación antigénica y perpetuación del infiltrado inmune en TH y 2) promoción de la supervivencia de CFT en EG. La inhibición de CD74 en TH podría contribuir a la atenuación de la respuesta autoinmune.

Financiación: PI19/00584, PI22/01404, PMP22/00021, FI20/00035 y FI23/00052 (Instituto de Salud Carlos III). iTIRONET-P2022/BMD7379 (Comunidad de Madrid). Fondos FEDER.

21. USO DE SELPERCATINIB EN CÁNCER DE TIROIDES EN PROGRAMAS DE ACCESO TEMPRANO EN ESPAÑA Y PORTUGAL. ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO

J. Aller¹, R. Carrillo², M. Lahera³, M. Navarro⁴, G. Crespo⁵, J. Hernando⁶, J. Capdevila⁶, A. Molero⁷, I. Núñez⁷ y T. Alonso-Gordoa⁸

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. ²Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ³Servicio de Endocrinología, Hospital de La Princesa, Madrid. ⁴Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ⁵Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Burgos. ⁶Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ⁷Departamento Médico, Lilly, Alcobendas. ⁸Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

El selpercatinib (SELP) es un fármaco ya aprobado por la EMA en cáncer de tiroides con alteraciones RET. Entre 2021 y 2023, pacientes en España y Portugal tuvieron acceso a SELP mediante Programas de Acceso Temprano (PAT). El objetivo fue describir las características de los pacientes, patrones de tratamiento y resultados con SELP. Estudio multicéntrico retrospectivo, recogiendo datos de historias clínicas de pacientes adultos diagnosticados de cáncer de tiroides (CT) avanzado con fusión RET o cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado con mutación RET tratados con SELP en el PAT. Se analizaron descriptivamente las características clínicas, patrones de tratamiento y seguridad. Se calculó la supervivencia libre de progresión (SLP) con el método de Kaplan-Meier. Se analizaron 5 pacientes con CT y 31 con CMT, que comenzaron SELP entre abril 2021 y mayo 2023 con edad media (desviación estándar) de 64,8 (10,7) y 57,9 (14,3) años, siendo mujeres el 100% y 45% respectivamente. La mediana (Mín.-Máx.) de tiempo desde el diagnóstico de enfermedad avanzada hasta el inicio de SELP fue de 34 (5-80), y 41 (4-178) meses respectivamente. Con medianas de seguimiento (Mín.-Máx.) de 15 (5-24) y 17 (7-30) meses, la mediana (IC95%) de duración del tratamiento con SELP fue de 9 (0-23) y 14 (10-18) meses respectivamente. En CT ninguna paciente progresó, hubo 1 respuesta completa, 2 respuestas parciales y 2 enfermedades estables. En CMT, la tasa de respuesta objetiva fue del 69% y 9 pacientes (29%) progresaron con una mediana de SLP no alcanzada y una tasa a los 12 meses del 78% (56-89). En el total de 36 pacientes, los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron aumento de transaminasas en 7 pacientes (19%) e hipertensión en 6 (17%). Los resultados sugieren que la efectividad de SELP en pacientes con CT y CMT con alteraciones RET es consistente con los ensayos clínicos, reforzando la importancia de las pruebas moleculares para identificar pacientes elegibles.

22. PREVALENCIA DE MUTACIONES EN PROMOTOR DE TERT EN UNA SERIE DE CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES. ASOCIACIÓN CON CARACTERÍSTICAS DE RIESGO Y RESULTADOS FINALES

J. Sastre Marcos¹, Y. Campos², A.M. Cruz Gordillo¹, R. Revuelta Sánchez-Vera¹, S. Aso Manso², M. Ruiz de Ancos³, B. Martínez Mulero³, L. García Zoghby⁴, M. Cruz Montijano⁴ y R. Álvarez Cabello⁵

¹Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Toledo.

²Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Toledo.

³Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Toledo.

⁴Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Toledo. ⁵Oncología Médica, Hospital Universitario de Toledo.

Introducción y objetivos: Las mutaciones (M) en el promotor de TERT (MpTERT) se asocian a mayor agresividad y son un factor de mal pronóstico independiente en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT). Nos proponemos conocer la prevalencia de dichas M y su relación con las características de riesgo y los resultados finales en nuestra serie.

Métodos: Estudio retrospectivo de 274 pacientes diagnosticados en nuestro centro entre 2009 y mayo 2023, con estudio molecular para MBRAF y MpTERT: 249 papilares (CPT), 13 foliculares (CFT) y 12 oncocíticos (CH). Se han analizado los datos clínicos, EDR, recidiva y mortalidad. La probabilidad de supervivencia libre de recurrencia (SLR) y global (SG) se han calculado por Kaplan-Meier. Los factores relacionados con SLR y SG se han evaluado con un análisis univariante (*log-rank test*) y multivariante (regresión de Cox).

Resultados: La prevalencia de MpTERT fue del 12% (CPT 8%, CFT 53,8% y CH 50%, $p < 0,001$). La prevalencia de MBRAF en los CPT fue de: 64,2% (7,1% presentaban MBRAF y MpTERT). Los pacientes con MpTERT tenían más edad, tumores más grandes, más adeno-

patías, más extensión extra tiroidea y más metástasis a distancia ($p < 0,01$). La EDR final en pacientes con MpTERT: sin evidencia de enfermedad: 39,1%, enfermedad BQ o estructural: 60,9%. La probabilidad de SLR de los CDT pTERT positivos fue del 13,7 vs. 85,8% en pTERT nativos ($p < 0,001$) y la probabilidad de SG fue del 39,8% en portadores de pTERT vs. 98,1% en pTERT nativos ($p < 0,001$). En el análisis de regresión de Cox la MpTERT fue un factor independiente para recurrencia (HR 2,55, IC95% 1,09-5,96, $p < 0,05$) pero no alcanzó significación estadística como factor independiente para mortalidad.

Conclusiones: La prevalencia de MpTERT en nuestra serie es superior a otras. Los portadores de MpTERT tienen un comportamiento clínico más agresivo. La inclusión de pTERT como biomarcador de alto riesgo en los sistemas de estratificación podría mejorar la precisión de estos.

23. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE IL-6 EN LA ORBITOPATÍA DE GRAVES REFRACTARIA

B. Rodríguez Jiménez¹, M. Méndez Muros², A.M. Garrido Hermosilla³, M. Peinado Ruiz⁴, M. Colchón Fernández⁴ y M.A. Martínez-Brocca⁴

¹Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición y Coordinadora de UPRA Orbitopatía de Graves, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ³Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Objetivos: La orbitopatía de graves (OG) es la principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de Graves. En su patogénesis, destaca la participación de la interleuquina-6 (IL-6). La eficacia de tratamiento con inhibidores de IL-6 (iIL-6) ha demostrado reducir la actividad clínica en pacientes con OG moderada-grave resistente a glucocorticoides (OGrc). El objetivo del estudio es evaluar la efectividad de los iIL-6 (tocilizumab y sarilumab), en pacientes con OGrc, en un escenario de práctica clínica habitual.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo de una serie de pacientes con OGrc, que recibieron tratamiento con iIL-6 entre 2012 y 2024. La efectividad se evaluó mediante la reducción del Índice de Actividad Clínica (CAS), antes y 6 meses después del tratamiento. Se consideró respuesta favorable la reducción en el CAS ≥ 2 puntos junto con criterios de inactividad (CAS < 3). También se midió la proptosis en mm (exoftalmometría de Hertel) y el grado de diplopía (0-IV según la escala de Gorman), para evaluar la respuesta terapéutica.

Resultados: Se incluyeron un total de 42 pacientes, con edad media al diagnóstico $46,2 \pm 10,9$ años, 83,3% mujeres y 47,6% fumadores. El 69% de ellos presentaba hipertiroidismo al diagnóstico, de los cuales un 9,5% había recibido radioyodo. No se registraron efectos adversos. El CAS experimentó una reducción media de -2,5 (IC95% [-3; -1,5], $p < 0,001$) y la proptosis de -0,75 mm (IC95% [-1,5; -0,3], $p = 0,005$) tras el tratamiento con iIL-6, sin observarse diferencias significativas entre tocilizumab y sarilumab ($p = 0,42$ y $p = 0,21$ respectivamente). Tras el tratamiento, el grado de diplopía disminuyó significativamente (IC95% [-1; 0], $p = 0,002$).

Conclusiones: El tratamiento iIL-6 mejora significativamente la actividad clínica, la proptosis y la diplopía asociadas a la OG. Estos hallazgos son consistentes con investigaciones previas, ofreciendo nuevas opciones terapéuticas bien toleradas para pacientes refractarios al tratamiento con GC.

DIABETES MELLITUS

24. LA INTERVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA EN EL EMBARAZO REDUCE LA TASA DE DIABETES GESTACIONAL Y SÍNDROME METABÓLICO EN MUJERES CON IMC ≥ 25 KG/M²: ANÁLISIS POST HOC DEL ESTUDIO DE PREVENCIÓN GESTACIONAL SAN CARLOS

R. Martín O'Connor, A.M. Ramos Leví, A. Barabash Bustelo, M. Arnoriaga Rodríguez, V. Melero Álvarez, J. Josefina Valerio, L. del Valle, M.Á. Rubio Herrera, P. Matia y A.L. Calle Pascual

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario San Carlos e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus gestacional (DMG). Sin embargo, el tipo de intervención nutricional durante la gestación óptima para prevenir la DMG en mujeres de alto riesgo por tener sobrepeso/obesidad no está claramente definido. El principal objetivo de este estudio es analizar si el tratamiento nutricional basado en la dieta mediterránea (MedDiet) implementada antes de la 12ª semana gestacional en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m², reduce la tasa de DMG y el riesgo de desarrollar síndrome metabólico (SM) a los 3 años posparto.

Métodos: Realizamos un análisis *post hoc* del Estudio de Prevención de diabetes Gestacional de San Carlos. Un total de 735 mujeres con IMC ≥ 25 kg/m² incluidas en el estudio entre 2015-2018, 246 pertenecientes al grupo control de dieta estándar (GC), restrictiva en aceite de oliva y frutos secos y 489 asignadas al grupo de intervención con MedDiet (GI), suplementada con aceite de oliva y frutos secos. El seguimiento postnatal fue completado por 141 mujeres en el GC (57%) y 312 mujeres en el GI (64%).

Resultados: La tasa de DMG fue significativamente menor en GI en comparación con GC (25,1 vs. 31,7%; $p = 0,037$). A los 3 años posparto, se observó una reducción del riesgo relativo (RR) (intervalo de confianza del 95%) en las mujeres del GI de las tasas de glucosa alterada en ayunas (0,51 (0,28-0,92); $p = 0,019$), obesidad (0,51 (0,28-0,92), $p = 0,041$), perímetro de cintura (CC) $\geq 89,5$ cm (0,54 (0,31-0,94); $p = 0,022$) y SM (0,56 (0,33-0,94); $p = 0,003$).

Conclusiones: La MedDiet reduce la tasa de DMG y de SM posparto en mujeres con IMC ≥ 25 kg/m², lo que sugiere que su implementación debería recomendarse de forma rutinaria desde las primeras semanas de gestación.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III/MICINN de España, número de subvención PI20/01758 y del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) "Una manera de construir Europa" y la Fundación para estudios Endocrino-Metabólicos.

25. UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA EN ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

F.J. Escalada San Martín¹, S. Echeverría Andueza², J.M. Mora Gutiérrez³, R. Echeverría Chasco⁴, L. García Ruiz⁴, X. Irazusta Olloquiegui⁵, M.A. Fernández Seara⁴, M. Pascual Izco⁶ y N. García Fernández³

¹Endocrinología y nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ²Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

³Nefrología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

⁴Radiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

⁵Cardiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

⁶Cardiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.